

Express Mail Label No. EV328768105US

100727-57 / Heraeus 409-KGB

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APPLICATION NO. : To Be Assigned  
APPLICANTS : Dr. Sebastian VOGT et al.  
FILED : Herewith  
FOR : Antibiotic Polymer Combination / Antibiotics Polymer  
Combination  
ART UNIT : To Be Assigned  
EXAMINER : To Be Assigned

---

September 11, 2003

Commissioner for Patents  
PO Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

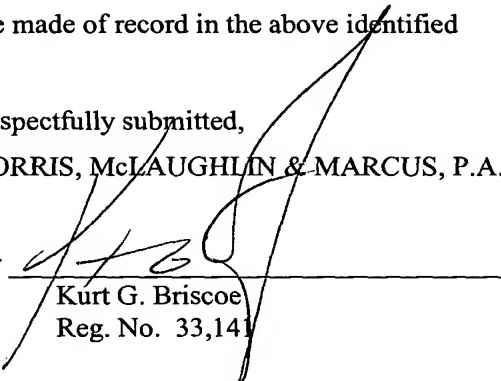
SIR:

Appended hereto is a certified copy of Priority Document No. 102 42 476.4 filed 11  
September 2002.

Applicant requests that this document be made of record in the above identified  
application.

Respectfully submitted,  
NORRIS, McLAUGHLIN & MARCUS, P.A.

By

  
Kurt G. Briscoe  
Reg. No. 33,141

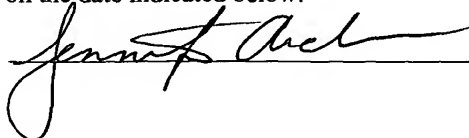
220 East 42<sup>nd</sup> Street - 30<sup>th</sup> Floor  
New York, New York 10017  
Tel.: (212) 808-0700  
Fax: (212) 808-0844

CERTIFICATE OF EXPRESS MAILING

I hereby certify that the foregoing Transmittal of Priority Document is being deposited with the  
United States Postal Service as express mail in an envelope addressed to: Commissioner for Patents,  
PO Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450, on the date indicated below:

Date: September 11, 2003

By



# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 42 476.4

**Anmeldetag:** 11. September 2002

**Anmelder/Inhaber:** Heraeus Kulzer GmbH & Co KG, Hanau/DE

**Bezeichnung:** Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination

**IPC:** A 61 K 31/7036

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 8. April 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag



**Unser Zeich n: P10173**  
**5. September 2002**

## **Patentanmeldung**

**Heraeus Kulzer GmbH & Co. KG**

### **Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination**

#### **Patentansprüche**

1. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination, dadurch gekennzeichnet, dass in einer homogenen Polymermischung, die aus einem oder mehreren hydrophoben, nichtionischen Polymeren aus den Gruppen des Poly(vinylchlorids), des nachchlorierten Poly(vinylchlorids), des Poly(vinylidenchlorids), des Poly(vinylfluorids), des Poly(vinylidenfluorids und der Co-Polymere aus Vinylchlorid und einem oder mehreren nichtionischen Monomeren und aus einem oder mehreren hydrophilen Polymeren aus den Gruppen der Polyether besteht, ein oder mehrere in Wasser gering lösliche antibiotische Salze aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika, der Tetracyclin-Antibiotika, der Glykopeptid-Antibiotika, der Chinolon-Antibiotika und des Chlorhexidins, ggf. einem in Wasser leichtlöslichem Antibiotikum aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika, der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und der Tetracyclin-Antibiotika, und ggf. ein oder mehrere organische Hilfsstoffe, suspendiert sind und diese Suspension ein Komposit bildet.
2. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination, dadurch gekennzeichnet, dass in einer homogenen Polymermischung, die aus einem oder mehreren hydrophoben, nichtionischen Polymeren aus den Gruppen des Poly(vinylchlorids), des nachchlorierten Poly(vinylchlorids), des Poly(vinylidenchlorids), des Poly(vinylfluorids), des Poly(vinylidenfluorids und der Co-Polymere aus Vinylchlorid und einem oder mehreren nichtionischen Monomeren und aus einem oder mehreren hydrophilen Polymeren aus den Gruppen der Polyether besteht, ein oder mehrere Vertreter der in Wasser gering löslichen antibiotische Salze Gentamicin-Dodecylsulfat, Gentamicin-Dodecylsulfonat, Gentamicin-Laurat, Gentamicin-Decylsulfat, Amikacin-Dodecylsulfat, Amikacin-Dodecylsulfonat, Amikacin-Laurat, Kanamycin-Dodecyl-

sulfat, Kanamycin-Dodecylsulfonat, Kanamycin-Laurat, Kanamycin-Myristat, Tobramycin-Dodecylsulfat, Tobramycin-Dodecylsulfonat, Tobramycin-Laurat, Tobramycin-Myristat, Vancomycin-Dodecylsulfat, Vancomycin-Laurat, Vancomycin-Myristat, Teicoplanin-Vancomycin, Clindamycin-Laurat, Tetracyclin-Dodecylsulfat, Tetracyclin-Laurat, Minocyclin-Dodecylsulfat, Minocyclin-Laurat, Oxytetracyclin-Dodecylsulfat, Oxytetracyclin-Laurat, Rolitetracyclin-Laurat, Rolitetracyclin-Dodecylsulfat, Chlortetracyclin-Dodecylsulfat, Chlortetracyclin-Laurat, Ciprofloxacin-Laurat, Ciprofloxacin-Myristat, Moxifloxacin-Myristat, Chlorhexidin-Dodecylsulfat, Chlorhexidin-Laurat und Chlorhexidin-Caprinat, ggf. einem in Wasser leichtlöslichem Antibiotikum aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika, der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und der Tetracyclin-Antibiotika, und ggf. ein oder mehrere organische Hilfsstoffe, suspendiert sind und diese Suspension ein Komposit bildet.

3. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Komposit aus einer fließfähigen Suspension, die aus einer homogenen Mischung von Cyclohexanon und/oder Tetrahydrofuran und ggf. Weichmachern aus den Gruppen der Phthalsäureester, der Trimelitsäureester, der Phosphorsäureester, der Adipinsäureester, der Azelainsäureester, der Sebacinsäureester, einem oder mehreren hydrophoben, nichtionischen Polymeren aus den Gruppen des Poly(vinylchlorids) und der Co-Polymere aus Vinylchlorid und einem oder mehreren nichtionischen Monomeren und einem oder mehreren hydrophilen Polymeren aus den Gruppen der Polyether besteht, in der ein oder mehrere in Wasser gering lösliche antibiotischen Salze aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika, der Tetracyclin-Antibiotika, der Chinolon-Antibiotika und des Chlorhexidins, ggf. einem in Wasser leichtlöslichem Antibiotikum aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika, der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und der Tetracyclin-Antibiotika, und ggf. ein oder mehrere organische Hilfsstoffe, suspendiert sind, durch Verdampfung von Cyclohexanon und/oder Tetrahydrofuran, gebildet wird.
4. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Komposit aus einer Schmelze gebildet wird, die aus einem oder mehreren hydrophoben, nichtionischen Polymeren aus den Gruppen des Poly(vinylchlorids) und oder der Co-Polymere aus Vinylchlorid und einem oder mehreren nichtionischen Monomeren und einem oder mehreren hydrophilen Polymeren aus den Gruppen der Polyether besteht und ggf. Weichmachern aus den Gruppen der Phthalsäureester, der Trimelitsäureester, der Phosphorsäureester, der Citronensäureester, der Weinsäureester, der Äpfelsäure-

reester, der Fettsäureester, der Adipinsäureester, der Azelainsäureester, der Sebacinsäureester, in der ein oder mehrere in Wasser gering lösliche antibiotische Salze aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika, der Tetracyclin-Antibiotika, der Chinolon-Antibiotika und des Chlorhexidins, ggf. einem in Wasser leichtlöslichen Antibiotikum aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika und der Tetracyclin-Antibiotika, und ggf. ein oder mehrere organische Hilfsstoffe, suspendiert sind.

5. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an hydrophilem Polymer in der homogenen Polymermischung zwischen 0,1 bis 60 Masseprozent beträgt.
6. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass Polyethylenglykol mit einer mittleren Molmasse im Bereich von 120  $\text{g mol}^{-1}$  bis 35.000  $\text{g mol}^{-1}$  als Polyether verwendet wird.
7. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass Polypropylenglykol mit einer mittleren Molmasse im Bereich von 200  $\text{g mol}^{-1}$  bis 35.000  $\text{g mol}^{-1}$  als Polyether verwendet wird.
8. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass Polyethylenglykol mit einer mittleren Molmasse im Bereich von 120  $\text{g mol}^{-1}$  bis 600  $\text{g mol}^{-1}$  als Polyether bevorzugt verwendet wird.
9. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass Co-Polymere des Vinylchlorids, die aus Vinylchlorid und den Co-Monomeren Vinylidenchlorid, Vinylfluorid, Vinylacetat, Acrylnitril, aliphatischen Arylsäureestern, aromatischen Acrylsäureestern, aliphatischen Methacrylsäureestern, aromatischen Methacrylsäureestern, Ethen, Propen, Butadien, Isopren, 2-Chlorbutadien und Isopropylen hergestellt sind, mit mittleren Molmassen von 20.000  $\text{g mol}^{-1}$  bis 2.000.000  $\text{g mol}^{-1}$  als hydrophobe Polymere verwendet werden.
10. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass Sulfonamide und/oder Antiphlogistika und/oder Anästhetika als organische Hilfsstoffe verwendet werden.

11. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 3 oder 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die fließfähige Suspension durch Spinnen, unter Verdampfung von Cyclohexanon und/oder Tetrahydrofuran, Komposite in Form von Fäden bildet.
12. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 3 oder 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die fließfähige Suspension durch Gießen, unter Verdampfung von Cyclohexanon und/oder Tetrahydrofuran, Komposite in Form von Folien bildet.
13. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 3 oder 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die fließfähige Suspension durch Versprühen, unter Verdampfung von Cyclohexanon und/oder Tetrahydrofuran, Komposite in Form von Pulvern und Granulaten bildet.
14. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Komposit durch Pressen, Strangpressen und Walzen zu Formkörpern, Beschichtungen und Folien geformt wird.
15. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die mit dem Komposit beschichteten Kunstoffschläuche, Kunstofffäden, Kunstofffolien, kugelförmigen Kunstoffkörper, walzenförmigen Kunstoffkörper und kettenförmigen Kunstoffkörper als medizinische Implantate verwendet werden.
16. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass Katheter, Tracheal-Kanülen und Schläuche zur intraperitonealen Ernährung mit dem Komposit beschichtet sind.
17. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass implantierbare Metallplatten, Metallnägeln, Metallschrauben mit dem Komposit beschichtet sind.
18. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Komposit zur Verklebung von medizinisch verwendbaren Kunststoffformkörpern, Kunststofffolien, Kunststofffäden, Metallplatten und Metallröhren verwendet wird.

19. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Komposit als Bindemittel zur Herstellung von antibiotischen Formkörpern aus Kunststoffgranulaten, Kunststoffpulvern, resorbierbaren Glaspulvern, nichtresorbierbaren Glaspulvern und Quarz-Pulvern verwendet wird.
20. Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Komposit als Bindemittel zur Herstellung von antibiotischen Laminaten verwendet wird.
21. Verwendung einer Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 3 oder 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die fließfähige Suspension durch Tauchen, Sprühen, Streichen, Bürsten und Walzen auf die Oberfläche von Kunststoffen und/oder Metallen aufgebracht wird und durch Verdampfung von Cyclohexanon einen Komposit in Form einer Beschichtung bildet.
22. Verwendung einer Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Komposit als Beschichtung auf medizinisch verwendbaren Kunststoffäden, Kunststofffolien, Kunststoffschläuche, Kunststoffbeutel und Kunststoffflaschen aufgebracht wird.
23. Verwendung einer Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Komposit als Beschichtung auf kugelförmige Formkörper, auf walzenförmige Formkörper und auf kettenförmige Formkörper aufgebracht wird, die aus Kunststoff und/oder Metall bestehen.
24. Verwendung einer Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Komposit als Beschichtung auf Formkörper, Folien und Fäden aus Poly(methacrylsäureester), Poly(acrylsäureester), Poly(methacryl-säureester-co-acrylsäureester), Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid, Silikon, Polystyren und Polycarbonat aufgebracht wird.
25. Verwendung einer Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination nach einem der Ansprüche 1 oder 2 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Komposit durch Sintern als Beschichtung auf die Oberfläche von Metallen und/oder Kunststoffen aufgebracht wird.

**Unser Zeich n: P10173**  
5. September 2002

## **Patentanmeldung**

**Heraeus Kulzer GmbH & Co. KG**

### **Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination**

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Antibiotikum-/Antibiotikum-Polymer-Kombination, die unter physiologischen Bedingungen eine kontinuierliche Freisetzung von Antibiotika über einen Zeitraum von mehreren Tagen gewährleistet und in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden kann.

In der Human- und Veterinärmedizin werden Medizinprodukte aus Kunststoffen in Form von Drainagen, Kathetern, Abdeckfolien und Netzen als temporäre oder dauerhafte Implantate zur Sekretabsaugung, Spülung, Abdeckung und Fixierung eingesetzt. Problematisch ist hierbei, dass Mikroorganismen insbesondere bei Drainagen und Kathetern entlang dieser Kunststoffschläuche in den Organismus einwandern können und dadurch lokale Infektionen verursachen, die sich unbehandelt weiter im Organismus ausbreiten können. Ähnliche Probleme treten beim Einsatz von Fixateuren externe auf. Dabei können Mikroorganismen in gleicher Weise entlang der Verstiftungen in den Organismus eindringen. Auch bei Dentalimplantaten sind Infektionsprobleme an den Implantatoberflächen bekannt. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, bei der medizinischen Anwendung dieser Implantate eine Infektionsprophylaxe bzw. eine Infektionsbekämpfung vorzunehmen. Diese Infektionsunterdrückung kann grundsätzlich systemisch oder lokal mit geeigneten Antibiotika erfolgen. Die systemische Anwendung von Antibiotika ist mit einer Reihe von Problemen behaftet. Um antimikrobiell-wirksame Antibiotika-Konzentrationen systemisch erreichen zu können, sind relativ hohe Antibiotika-Dosen erforderlich. Dadurch kann es insbesondere bei den Antibiotika des Aminoglykosid-Typs und bei den Antibiotika des Tetracyclin-Typs zu unerwünschten Schädigungen aufgrund ihrer Nephrotoxizität bzw. Ototoxizität kommen. Daher ist eine Infektionsunterdrückung durch lokale Anwendung von Antibiotika sinnvoller, weil hierbei wirksame lokale Antibiotika-Konzentrationen erreicht werden können, unter Vermeidung von hohen systemischen Antibiotika-Konzentrationen.



Die Herstellung und Verwendung von antibiotischen Polymer-Kompositen ist seit Jahren Gegenstand intensiver Forschungen, die zu einer Reihe von Patenten führten. So legten Shepherd und Gould eine Beschichtung von Kathetern mit hydrophilen Polymethacrylaten und Polyacrylaten offen, in die ein nicht näher spezifiziertes Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen eingebracht ist (T. H. Shepherd, F. E. Gould: Catheter. 03.03.1971, US 3,566,874). Ebenfalls von Shepherd und Gould stammt ein in den 1970er Jahren beschriebenes Retardsystem auf Basis von hydrophilen Hydroxyalkylacrylaten und Hydroxymethacrylaten, die zu antibiotisch ausgerüsteten Formkörpern polymerisiert werden (T. H. Shepherd, F. E. Gould: Dry hydrophilic acrylate or methacrylate polymer prolonged release drug implants. 31.12.1974, US 3,857,932). Klemm beschrieb aus Polymethacrylat und Polyacrylat aufgebaute Kunststoffpartikel zur Behandlung von Osteomyelitis (K.Klemm: surgical synthetic-resin material and method of treating osteomyelitis. 13.05.1975, US 3,882,858). Diese Kunststoffpartikel waren mit Gentamicin oder einem anderen Antibiotikum impregniert. Von Gross et al. stammt ein fortgeschrittener Vorschlag zur Herstellung von Knochenzement, der Gentamicin enthält (A. Gross, R. Schaefer, S. Reiss: Bone cement compositions containing gentamycin. 22.11.1977, US 4,059,684). Hierbei werden als Hilfsstoffe in Wasser leicht lösliche Salze wie Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natriumbromid und Kaliumbromid zu einem Gemisch bestehend aus gepulverten Kopolymeren von Methylmethacrylat und Methylacrylat, Methylmethacrylat, Gentamicinhydrochlorid und/oder Gentamicinsulfat gegeben. Diese Mischung wurde durch Peroxide polymerisiert. Die in Wasser leicht löslichen Salze lösen sich nach Einbringung des Knochenzementes in physiologisches Milieu und hinterlassen Hohlräume. Von Batich et al. wurde ein neues Freisetzungssystem auf Grundlage von Kopolymeren beschrieben, das unter Verwendung von schwach sauren Monomeren synthetisiert wurde, und das ab einem pH-Wert von 8,5 quillt und dadurch eine Wirkstofffreisetzung von eingeschlossenen pharmazeutischen Wirkstoffen ermöglichen soll (C D. Batich, M. S. Cohen, K. Forster: Compositions and devices für controlled release of active ingredients. 10.10.1996, US 5,554,147).

Der Gegenstand einer Reihe weiterer Arbeiten war die antimikrobielle Beschichtung von Medizinprodukten mit antibiotischen Polymersystemen. So entwickelten Conway et al. eine Polymermatrix aus Silicon, in die in Wasser lösliche Wirkstoffe auf Nitrofurantoin-Basis fein verteilt eingeschlossen wurden (A. J. Conway, P. J. Conway, R.D. Fryar Jr.: Sustained release bactericidal cannula. 16.11.1993, US 5,261,896). Die Verwendung eines Matrix-bildenden Polymers aus der Gruppe der Polyurethane, der Silicone und der bioabbaubaren Polymere, in denen ein Gemisch aus einem Silbersalz und Chlorhexidin suspendiert ist, wurde zur Herstellung von Infekti-

ons-resistenten Medizinprodukten offengelegt (C. L. Fox Jr., S. M. Modak, L. A. Sampath: Infection-resistant compositions, medical devices and surfaces and methods for preparing and using same. 28.05.1991, US 5,019,096). Von Solomon, Byron und Parke wurden ähnliche antiinfektive Systeme auf Basis von Polyurethan und darin dispergiertem Chlorhexidin vorgeschlagen (D. D. Solomon, M P. Byron: Anti-infective and antithrombogenic medical articles and method for their preparation. 19.09.1995, US 5,451,424; D. D. Soloman, M. P. Parke: Anti-infective and antithrombogenic medical articles and method for their preparation. 13.01.1998, US 5,707,366; D. D. Soloman, M. P. Parke: Anti-infective and antithrombogenic medical articles and method for their preparation. 13.01.1998, US 5,165,952). Diese Systeme konnten aus der Schmelze durch Extrusion zu Formkörpern verarbeitet werden. Eine antibiotische Komposition, die aus oligodynamisch wirkenden Metallen und Polymeren zusammengesetzt ist, wurde ebenfalls offengelegt (D. Laurin, J. Stupar: Antimicrobial compositions. 29.07.1984, US 4,603,152). Als Polymere werden Acrylnitril-Butadien-Styren-Kopolymere, Polyvinylchlorid, Polyester, Polyurethane, Styren-Block-Kopolymere und Gummi vorgeschlagen in denen oligodynamisch wirksame Metalle zur Infektionsunterdrückung eingebracht sind. Auch Elastomere konnten antibiotisch ausgerüstet werden. So erzeugte Allen Elastomer-Wirkstoffkombinationen durch Hinzumischung und Einarbeitung von Wirkstoffen in Gummi-Masterbatches (D. L. Allen: Elastomeric composition containing therapeutic agents and articles manufactured therefrom. 28.05.1991, US 5,019,378). Die Masterbatches setzten sich aus Gummi, Glimmer und Titandioxid zusammen. Eine antibiotische Beschichtung bestehend aus einem Gemisch von Rifampin und Minocyclin, die in einem Polymer dispergiert wurden, schlagen Raad und Darouiche vor (I. I. Raad, R. O. Darouiche: Antibacterial coated medical implants. 08.06.1993, US 5,217,493). Das Polymermaterial ist hierbei nicht näher charakterisiert. De Leon et al. legen eine Methode zur antibiotischen Beschichtung von Implantaten offen, bei denen die zu beschichtende Oberfläche zuerst mit Siliconöl beschichtet wird (J. De Leon, T. H. Ferguson, D. S. Skinner Jr.: Method of making antimicrobial coated implants. 28.03.1990, US 4,952,419). Auf die Siliconölschicht bringt man in einem zweiten Schritt den gepulverten Wirkstoff auf. Oxytetracyclin wurde hierbei als Wirkstoff verwendet. Eine ähnliche Beschichtung auf Basis von Silicon-Öl und Poly(methacrylsäureester) wurden von Takigawa beschrieben, die ausgehend von einer Lösung von Silicon-Öl und Poly(methacrylsäureester) in Terpentin-Öl, N-Decane, Tetrachlormethan, Butan-2-on, 1,4-Dioxan, Ethoxyethanol und Toluol hergestellt wurde (B. Takigawa: Coating solution containing silicone oil and polymethacrylate. 24.1998, US 5,721,301). Mustacich et al. beschreiben eine antimikrobielle Polymer-Kombination, bei der Fettsäuren und Fettsäuresalze als biozide Reagenzien in medizinisch anwendbare Polymere eingebracht werden (R.V. Mustacich, D. S. Lucas, R. L. Stone: Antimicrobial polymer compositions. 30.10.1984, US 4,479,795).

Eine interessante Beschichtungs-Komposition wurde von Whitbourne und Mangan offengelegt, bei der quartäre Ammoniumverbindungen als antimikrobielles Reagens in ein Wasser unlösliches Polymer, zum Beispiel in Celluloseester, eingearbeitet sind (R. J. Whitbourne, M. A. Mangan: Coating compositions comprising pharmaceutical agents. 11.06.1996, US 5,525,348). Von Friedmann et al. wurden eine Reihe von Patenten bekannt, die sich mit der Herstellung von Dentallacken befassen (M. Friedmann, D. Steinerg, A. Soskolne: Sustained-release pharmaceutical compositions. 11.06.1991, US 5,023,082; M. Friedman, A. Sintov: Liquid polymer composition, and method of use. 03.11.1992, US 5,160,737; M. Friedman, A. Sintov: Dental varnish composition, and method of use. 19.07.1994, US 5,330,746; M. Friedman, A. Sintov: Dental varnish composition and method of use. 15.07.1997, US 5,648,399; M. Friedman, A. Sintov: Dental varnish composition, and method of use. 17.06.1997, US 5,639,795). Diese Patente sind inhaltlich nahezu gleich und enthalten als wesentliche antimikrobielle Substanzen quarternäre Ammoniumsalze. Es werden in den Patenten Lacke und Polymerlösungen zu deren Herstellung beschrieben, die im wesentlichen aus folgenden Komponenten bestehen: einem aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern aufgebauten Kopolymeren mit freien Carbonsäuregruppen, einem aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester aufgebauten Kopolymeren mit freien Carbonsäuregruppen, einem aus Dimethylaminoethylacrylat und Ethylmethacrylat aufgebauten Kopolymeren und einem aus Methylacrylat und Chlortrimethylammoniummethacrylat gebildeten Kopolymer. Bei US 5,648,399 ist interessant, dass ein die Wirkstofffreisetzung beeinflussendes Reagenz aus der Gruppe der quervernetzenden Reagenzien, der Polysaccharide, der Lipide, der Polyhydroxyverbindungen, der Polycarbonsäuren, divalente Kationen, Zitronensäure, Natriumzitrat, Natriumdocusat, Proteine, Polyoxyethylensorbitanmonooleat und Aminosäuren der Polymer-Kombination zugesetzt wird.

Von Bayston und Grove stammt ein interessanter Vorschlag zur Herstellung von antimikrobiellen Medizinprodukten (R. Bayston, N. J. Grove: Antimicrobial device and method. 17.04.1990, US 4,917,686). Hierbei werden antibiotische Substanzen in einem geeigneten organischen Lösungsmittel gelöst. Diese Lösung lässt man auf die zu modifizierenden Polymeroberflächen einwirken. Durch das Lösungsmittel quillt das Polymer an und der Wirkstoff kann in die Oberfläche eindringen. Darouiche und Raad schlagen eine prinzipiell gleiche Methode zur antimikrobiellen Impregnierung von Kathetern und anderen medizinischen Implantaten vor, bei denen ebenfalls ein antimikrobieller Wirkstoff in einem organischen Lösungsmittel gelöst wird (R. Darouiche, I. Raad: Antimicrobial impregnated catheters and other medical implants and method for impregnating catheters and other medical implants with an antimicrobial agent. 29.04.1997, US

5,624,704). Diese Lösung lässt man auf die zu behandelnde Oberfläche einwirken, wobei der Wirkstoff in das Material eindringt und sich dort ablagert.

Eine Alternative zu den bisher beschriebenen Systemen stellt eine von Lee beschriebene Methode zur Oberflächenbeschichtung mit kationischen Antibiotika dar (C. C. Lee: Coating medical devices with cationic antibiotics. 23.01.1990, US 4,895,566). Bei dieser Methode wird zuerst eine negativ geladene Heparinschicht auf die zu beschichtende Oberfläche aufgebracht und anschließend nach deren Anheftung lässt man an diese kationische Antibiotika anlagern. Eine ähnliche Lösung schlagen Greco et al. vor, bei der man zuerst eine Lösung von anionischen oberflächenaktiven Substanzen auf die zu beschichtende Oberfläche einwirken lässt (R. S. Greco, R. A. Harvey, S. Z. Trooskin: Drug bonded prosthesis and process for producing same. 07.11. 1989, US 4,879,135). Dabei adsorbieren die anionischen Moleküle auf der Oberfläche. Anschließend werden kationische Wirkstoffe, wie zum Beispiel Gentamicin, elektrostatisch angebunden. Es muss bei den beiden zuletzt zitierten Verfahren angemerkt werden, dass die Beladungsdichte mit Antibiotika pro Flächeneinheit sehr begrenzt ist und dass die Haftfestigkeit dieser Beschichtungen kritisch zu sehen ist.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine flexible Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination zu entwickeln, die unter physiologischen Bedingungen eine kontinuierliche Freisetzung von Antibiotika über einen Zeitraum von mehreren Tagen bis zu Wochen erlaubt und in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden kann. Diese Antibiotikum-/Antibiotika-Polymer-Kombination soll in einfacher Weise haftfest auf die Oberflächen von medizinischen Kunststoff- und Metallimplantaten aufgebracht werden können. Hierbei ist es insbesondere wichtig, dass die Beschichtung flexibel und elastisch ist und keine toxischen Komponenten abgegeben werden. Weiterhin soll die flexible Antibiotikum-/Antibiotikum-Polymer-Kombination zur Herstellung von antibiotischen Fäden, Folien und Formkörpern geeignet sein.

Die Aufgabe wird durch die Merkmale der unabhängigen Ansprüche gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Der Erfindung liegt der überraschende Befund zugrunde, dass homogene Polymermischungen bestehend aus einem oder mehreren hydrophoben, nichtionischen Polymeren aus den Gruppen des Poly(vinylchlorids), des nachchlorierten Poly(vinylchlorids), des Poly(vinylidenchlorids), des Poly(vinylfluorids), des Poly(vinylidenfluorids und der Co-Polymere aus Vinylchlorid und einem oder mehreren nichtionischen Monomeren und aus einem oder mehreren hydrophilen Polyme-

ren aus den Gruppen der Polyether, ein oder mehrere in Wasser gering lösliche antibiotische Salze aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika, der Tetracyclin-Antibiotika, der Glykopeptid-Antibiotika, der Chinolon-Antibiotika und des Chlorhexidins, suspendiert sind und diese Suspension Komposite bilden, die im wässrigen Milieu eine Wirkstoff-Freisetzung über einen Zeitraum von Tagen zeigen.

Die Aufgabe der Erfindung wird also dadurch gelöst, dass in einer homogenen Polymermischung, die aus einem oder mehreren hydrophoben, nichtionischen Polymeren aus den Gruppen des Poly(vinylchlorids), des nachchlorierten Poly(vinylchlorids), des Poly(vinylidenchlorids), des Poly(vinylfluorids), des Poly(vinylidenfluorids und der Co-Polymere aus Vinylchlorid und einem oder mehreren nichtionischen Monomeren und aus einem oder mehreren hydrophilen Polymeren aus den Gruppen der Polyether besteht, ein oder mehrere in Wasser gering lösliche antibiotische Salze aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika, der Tetracyclin-Antibiotika, der Glykopeptid-Antibiotika, der Chinolon-Antibiotika und des Chlorhexidins, ggf. einem in Wasser leichtlöslichem Antibiotikum aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika, der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und der Tetracyclin-Antibiotika, und ggf. ein oder mehrere organische Hilfsstoffe, suspendiert sind und diese Suspension ein Komposit bildet.

Es ist deshalb erfindungsgemäß, dass in einer homogenen Polymermischung, die aus einem oder mehreren hydrophoben, nichtionischen Polymeren aus den Gruppen des Poly(vinylchlorids), des nachchlorierten Poly(vinylchlorids), des Poly(vinylidenchlorids), des Poly(vinylfluorids), des Poly(vinylidenfluorids und der Co-Polymere aus Vinylchlorid und einem oder mehreren nichtionischen Monomeren und aus einem oder mehreren hydrophilen Polymeren aus den Gruppen der Polyether besteht, ein oder mehrere Vertreter der in Wasser gering löslichen antibiotische Salze Gentamicin-Dodecylsulfat, Gentamicin-Dodecylsulfonat, Gentamicin-Laurat, Gentamicin-Decylsulfat, Amikacin-Dodecylsulfat, Amikacin-Dodecylsulfonat, Amikacin-Laurat, Kanamycin-Dodecylsulfat, Kanamycin-Dodecylsulfonat, Kanamycin-Laurat, Kanamycin-Myristat, Tobramycin-Dodecylsulfat, Tobramycin-Dodecylsulfonat, Tobramycin-Laurat, Tobramycin-Myristat, Vancomycin-Dodecylsulfat, Vancomycin-Laurat, Vancomycin-Myristat, Teicoplanin-Vancomycin, Clindamycin-Laurat, Tetracyclin-Dodecylsulfat, Tetracyclin-Laurat, Minocyclin-Dodecylsulfat, Minocyclin-Laurat, Oxytetracyclin-Dodecylsulfat, Oxytetracyclin-Laurat, Rolitetracyclin-Laurat, Rolitetracyclin-Dodecylsulfat, Chlortetracyclin-Dodecylsulfat, Chlortetracyclin-Laurat, Ciprofloxacin-Laurat, Ciprofloxacin-Myristat, Moxifloxacin-Myristat, Chlorhexidin-Dodecylsulfat, Chlorhexidin-Laurat und Chlorhexidin-Caprinat, ggf. einem in Wasser leichtlösli-

chem Antibiotikum aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika, der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und der Tetracyclin-Antibiotika, und ggf. ein oder mehrere organische Hilfsstoffe, suspendiert sind und diese Suspension ein Komposit bildet. Im Sinne der Erfindung ist auch die Verwendung von anderen in wässrigem Milieu gering löslichen Antibiotika und antimikrobiellen Chemotherapeutika.

Vorteilhaft ist, dass das Komposit aus einer fließfähigen Suspension, die aus einer homogenen Mischung von Cyclohexanon und oder Tetrahydrofuran und ggf. Weichemachern aus den Gruppen der Phthalsäureester, der Trimelitsäureester, der Phosphorsäureester, der Adipinsäureester, der Azelainsäureester, der Sebacinsäureester, einem oder mehreren hydrophoben, nichtionischen Polymeren aus den Gruppen des Poly(vinylchlorids) und der Co-Polymere aus Vinylchlorid und einem oder mehreren nichtionischen Monomeren und einem oder mehreren hydrophilen Polymeren aus den Gruppen der Polyether besteht, in der ein oder mehrere in Wasser gering lösliche antibiotischen Salze aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika, der Tetracyclin-Antibiotika, der Chinolon-Antibiotika und des Chlorhexidins, ggf. einem in Wasser leichtlöslichem Antibiotikum aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika, der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und der Tetracyclin-Antibiotika, und ggf. ein oder mehrere organische Hilfsstoffe, suspendiert sind, durch Verdampfung von Cyclohexanon und oder Tetrahydrofuran, gebildet wird.

Vorteilhaft ist ebenfalls, dass Gemische aus Cyclohexanon und Tetrahydrofuran verwendet werden und dass auch andere zur Lösung von Polyvinylchlorid befähigten organischen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische verwendet werden.

Es ist auch vorteilhaft, dass das Komposit aus einer Schmelze gebildet wird, die aus einem oder mehreren hydrophoben, nichtionischen Polymeren aus den Gruppen des Poly(vinylchlorids) und oder der Co-Polymere aus Vinylchlorid und einem oder mehreren nichtionischen Monomeren und einem oder mehreren hydrophilen Polymeren aus den Gruppen der Polyether besteht und ggf. Weichemachern aus den Gruppen der Phthalsäureester, der Trimelitsäureester, der Phosphorsäureester, der Citronensäureester, der Weinsäureester, der Äpfelsäureester, der Fettsäureester, der Adipinsäureester, der Azelainsäureester, der Sebacinsäureester, in der ein oder mehrere in Wasser gering lösliche antibiotische Salze aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika, der Tetracyclin-Antibiotika, der Chinolon-Antibiotika und des Chlorhexidins, ggf. einem in Wasser leichtlöslichem Antibiotikum aus den

Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika und der Tetracyclin-Antibiotika, und ggf. ein oder mehrere organische Hilfsstoffe, suspendiert sind.

Weiterhin ist zweckmäßig, dass der Gehalt an hydrophilem Polymer in der homogenen Polymermischung zwischen 0,1 bis 60 Masseprozent beträgt.

Insbesondere ist es von Vorteil, dass Polyethylenglykol mit einer mittleren Molmasse im Bereich von  $120 \text{ g mol}^{-1}$  bis  $35000 \text{ g mol}^{-1}$  als Polyether verwendet wird.

Ebenfalls vorteilhaft ist, dass Polypropylenglykol mit einer mittleren Molmasse im Bereich von  $200 \text{ g mol}^{-1}$  bis  $35000 \text{ g mol}^{-1}$  als Polyether verwendet wird.

Zweckmäßigerweise wird Polyethylenglykol mit einer mittleren Molmasse im Bereich von  $200 \text{ g mol}^{-1}$  bis  $600 \text{ g mol}^{-1}$  als Polyether verwendet.

Vorteilhaft ist weiterhin, dass Co-Polymere des Vinylchlorids, die aus Vinylchlorid und den Co-Monomeren Vinylidenchlorid, Vinylfluorid, Vinylacetat, Acrylnitril, aliphatischen Arylsäureestern, aromatischen Acrylsäureestern, aliphatischen Methacrylsäureestern, aromatischen Methacrylsäureestern, Ethen, Propen, Butadien, Isopren, 2-Chlorbutadien und Isopropylen hergestellt sind, mit mittleren Molmassen von  $20.000 \text{ g mol}^{-1}$  bis  $2.000.000 \text{ g mol}^{-1}$  als hydrophobe Polymere verwendet werden.

Es ist des weiteren sinnvoll, dass Sulfonamide und/oder Antiphlogistika und/oder Anästhetika und/oder Vancomycinhydrochlorid als organische Hilfsstoffe bevorzugt werden.

Zweckmäßig ist auch, dass die fließfähige Suspension durch Spinnen, unter Verdampfung von Cyclohexanon und/oder Tetrahydrofuran, Komposite in Form von Fäden bildet, dass die fließfähige Suspension durch Gießen, unter Verdampfung Cyclohexanon und/oder Tetrahydrofuran Komposite in Form von Folien bildet oder dass die fließfähige Suspension durch Versprühen, unter Verdampfung von Cyclohexanon und/oder Tetrahydrofuran Komposite in Form von Pulvern und Granulaten bildet.

Vorteilhaft im Sinne der Erfindung ist auch, dass das Komposit durch Pressen, Strangpressen und Walzen zu Formkörpern und Folien geformt wird.

Zweckmäßig ist, dass die mit dem Komposit beschichteten Kunststoffschläuche, Kunststofffäden, Kunststofffolien, kugelförmigen Kunststoffkörper, walzenförmigen Kunststoffkörper und kettenförmigen Kunststoffkörper als medizinische Implantate verwendet werden.

Zweckmäßig ist weiterhin, dass Katheter, Tracheal-Kanülen und Schläuche zur intraperitonealen Ernährung mit dem Komposit beschichtet sind oder, dass implantierbare Metallplatten, Metallnägeln, Metallschrauben mit dem Komposit beschichtet sind.

Weiterhin ist im Sinne der Erfindung, dass das Komposit zur Verklebung von medizinisch verwendbaren Kunststoffformkörpern, Kunststofffolien, Kunststofffäden, Metallplatten und Metallröhren verwendet wird.

Vorteilhaft ist, dass das Komposit als Bindemittel zur Herstellung von antibiotischen Formkörpern aus Kunststoffgranulaten, Kunststoffpulvern, resorbierbaren Glaspulvern, nichtresorbierbaren Glaspulvern und Quarz-Pulvern verwendet wird.

Vorteilhaft ist des weiteren, dass die fließfähige Suspension durch Tauchen, Sprühen, Streichen, Bürsten und Walzen auf die Oberfläche von Kunststoffen und/oder Metallen aufgebracht wird und durch Verdampfung von Cyclohexanon und/oder Tetrahydrofuran ein Komposit in Form einer Beschichtung bildet.

Ferner ist es sinnvoll, dass das Komposit als Beschichtung auf medizinisch verwendbaren Kunststofffäden, Kunststofffolien, Kunststoffschläuche, Kunststoffbeutel und Kunststoffflaschen aufgebracht wird.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist, dass der Komposit als Beschichtung auf kugelförmige Formkörper, auf walzenförmige Formkörper und auf kettenförmige Formkörper aufgebracht wird, die aus Kunststoff und/oder Metall bestehen.

Ferner ist zweckmäßig, dass das Komposit als Beschichtung auf Formkörper, Folien und Fäden aus Poly(methacrylsäureester), Poly(acrylsäureester), Poly(methacrylsäureester-co-acrylsäureester), Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid, Silikon, Polystyren und Polycarbonat aufgebracht wird.



Zweckmäßig ist ebenfalls, dass der Komposit als Bindemittel zur Herstellung von antibiotischen Laminaten verwendet wird.

Weiterhin ist vorteilhaft, dass das Komposit durch Sintern als Beschichtung auf die Oberfläche von Metallen und/oder Kunststoffen aufgebracht wird.

Die Erfindung soll an zwei Beispielen näher erläutert werden.

#### Beispiel 1:

Es wird eine Lösung bestehend aus 1,50 g Polyvinylchlorid, 300 mg Polyethylenglykol 600 und 13,50 g Cyclohexanon hergestellt. Es werden dann separat 1,00 g Gentamicinsulfat (AK 628) in 1 ml dest. Wasser gelöst. Dann werden separat 0,50 g Natriumdodecylsulfat in 0,75 ml Wasser gelöst. In die Polyvinylchlorid-PEG600-Cyclohexanon-Lösung werden zuerst unter Rühren die wässrige Gentamicinsulfat-Lösung getropft und danach die wässrige Natriumdodecylsulfat-Lösung. In die entstandene Suspension wird ein 2,5 cm langes Stück eines üblichen PVC-Redonschlauches ( $d = 6\text{ mm}$ ) getaucht und anschließend bei Raumtemperatur getrocknet, wobei das Cyclohexanon abdampft. Es entsteht eine haftfeste Beschichtung auf der Schlauchoberfläche. Die Masse der Beschichtung beträgt 16 mg.

#### Beispiel 2:

Es wird eine Lösung bestehend aus 1,50 g Polyvinylchlorid, 300 mg Polyethylenglykol 600 und 13,50 g Cyclohexanon hergestellt. Es werden dann 0,59 g Gentamicinsulfat (AK 628) in 1 ml dest. Wasser gelöst. Dann werden 0,25 g Natriumdodecylsulfat in 0,75 ml Wasser gelöst. In die Polyvinylchlorid-PEG600-Cyclohexanon-Lösung werden zuerst unter Rühren die wässrige Gentamicinsulfat-Lösung getropft und danach die wässrige Natriumdodecylsulfat-Lösung. Die entstandene Suspension wird mit einer üblichen Spritzpistole mit Druckluft auf ein 2,5 cm langes Stück eines üblichen PVC-Redonschlauches ( $d = 6\text{ mm}$ ) aufgesprüht. Den besprühten PVC-Schlauch lässt man bei Raumtemperatur trocknen. Nach Abdunsten des Cyclohexanons ist eine fest auf der Schlauchoberfläche haftende Beschichtung entstanden. Die Masse der Beschichtung beträgt 18 mg.

#### Gentamicin-Freisetzungsversuche

Die in den Beispielen 1 und 2 beschichteten Schlauchstücke wurden in Sörensen-Puffer pH 7,4 eingebracht und in dieser bei 37°C über einen Zeitraum von vier Wochen gelagert, um die re-

tardierte Antibiotika-Freisetzung zu bestimmen. Die Probennahme erfolgte nach 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Tagen Lagerungszeit. Die Antibiotika-Wertbestimmung wurde mit einem mikrobiellen Agardiffusionstest unter Verwendung von *Bacillus subtilis* ATCC 6633 als Testkeim durchgeführt.

Tab.1: Kumulierte Gentamicinsulfat-Freisetzung aus den beschichteten Schläuchen der Beispiele 1 und 2 in Abhängigkeit von der Lagerungszeit in physiologischer Kochsalzlösung bei 37°C.

Beispiele	kumulierte Gentamicinsulfat-Freisetzung [µg] (als Gentamicinsulfat AK628)					
	Lagerungszeit [d]					
	1	2	3	4	5	6
<b>1</b>	1830	2170	2210	2230	2250	2260
<b>2</b>	1360	1440	1450	1460	1480	1490

### **Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Antibiotikum-/Antibiotikum-Polymer-Kombination, die unter physiologischen Bedingungen eine kontinuierliche Freisetzung von Antibiotika über einen Zeitraum von mehreren Tagen gewährleistet und in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden kann. Der Erfindung liegt der überraschende Befund zugrunde, dass homogene Polymermischungen bestehend aus einem oder mehreren hydrophoben, nichtionischen Polymeren aus den Gruppen des Poly(vinylchlorids), des nachchlorierten Poly(vinylchlorids), des Poly(vinylidenchlorids), des Poly(vinylfluorids), des Poly(vinylidenfluorids und der Co-Polymere aus Vinylchlorid und einem oder mehreren nichtionischen Monomeren und aus einem oder mehreren hydrophilen Polymeren aus den Gruppen der Polyether, ein oder mehrere in Wasser gering lösliche antibiotische Salze aus den Gruppen der Aminoglykosid-Antibiotika, der Lincosamid-Antibiotika, der Tetracyclin-Antibiotika, der Glykopeptid-Antibiotika, der Chinolon-Antibiotika und des Chlorhexidins, suspendiert sind und diese Suspension Komposite bilden, die im wässrigen Milieu eine Wirkstoff-Freisetzung über einen Zeitraum von Tagen zeigen.